UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Département de médecine
Clinique médicale thérapeutique

FACULTÉ DE MÉDECINE
Prof. B. Courvoisier

Néphropathie chronique héréditaire avec surdité et atteinte oculaire

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine

de l'Université de Genève

pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Jimmy-Edouard HAUSER

de Egnach TG

Thèse No 3377

Bâle

Schwabe & Co · Éditeurs

1974

1973

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545902_0042

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Département de médecine
Clinique médicale thérapeutique

FACULTÉ DE MÉDECINE
Prof. B. Courvoisier

Néphropathie chronique héréditaire avec surdité et atteinte oculaire

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine

de l'Université de Genève

pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Jimmy-Edouard HAUSER

de Egnach TG

Thèse No 3377

Bâle

Schwabe & Co · Éditeurs

1974

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur B. Courvoisier, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 22 novembre 1973 *Le doyen:*
William Geisendorf

Thèse No 3377



Tirage à part du Journal Suisse de Médecine
104e année 1974, No 20 et 21, p. 724–728 et 767–772

A mes parents

Clinique médicale thérapeutique (directeur: Prof. B. Courvoisier)
de l'Université de Genève

Schweiz. med. Wschr. 104, 724–728 (1974)

Néphropathie chronique héréditaire avec surdité et atteinte oculaire

J. Hauser

Résumé. L'étude d'une famille de 111 membres répartis sur 5 générations et présentant une néphropathie héréditaire avec surdité et altérations oculaires a porté sur 43 sujets.

Une néphropathie est démontrée chez 12 d'entre eux (4 hommes et 8 femmes) caractérisée par l'absence d'hématurie et par une hypertension artérielle d'apparition précoce responsable du décès entre 20 et 30 ans de 3 membres d'une même fratrie (2 hommes et 1 femme). L'histologie rénale confirme l'atteinte prédominante des vaisseaux sans image de néphrite «mixte» évidente. Le problème d'une néphropathie secondaire à l'hypertension ou d'une forme d'expression particulière du syndrome d'Alport est posé.

Une atteinte de l'audition de type neurosensoriel, clinique ou révélée par audiogramme a été détectée dans 10 cas (6 hommes et 4 femmes). Les coupes histologiques de l'oreille interne dans 1 cas de surdité totale associée à une néphropathie n'ont pas révélé de lésions évidentes.

Les altérations oculaires relevées dans 7 cas (3 hommes et 4 femmes) concernent soit le cristallin (cataracte) soit le fond d'œil (fundus albipunctatus). Elles accompagnent toujours une atteinte rénale ou auditive.

L'affection est transmise selon un mode dominant autosomal simple avec pénétrance et expressivité variables. L'étiologie de ce syndrome reste obscure, aucun élément ne permettant d'opter pour un trouble métabolique enzymatique ou pour un facteur malformatif avec greffe secondaire de phénomènes dégénératifs ou inflammatoires.

Summary. 43 patients with hereditary nephropathy associated with deafness and ocular alterations were studied. The patients were all members of a single family of 111 spread over 5 generations.

A nephropathy was found in 12 cases (4 men and 8 women) characterised by absence of hematuria and by early-onset arterial hypertension which was responsible for the death of 3 siblings (2 men and 1 woman) in the third decade of life. The histopathological findings confirm a predominant vascular lesion with no apparent signs of "mixed" nephritis. The possibility of nephropathy due to hypertension or an unusual manifestation of Alport's syndrome is discussed.

Neurosensorial loss of hearing, either symptomatic or detected by audiogram, has been found in 10 cases (6 men and 4 women). The histopathology of the inner ear in one case of total deafness associated with nephropathy showed no obvious lesions.

The ocular abnormalities found in 7 cases (3 men and 4 women) are localized either in the lens (cataract) or in the fundus (fundus albipunctatus). They are always associated with a renal or auditory lesion.

The disease is inherited in a simple dominant autosomal pattern with variable penetrance and expression. The cause of this syndrome remains unclear. No obvious enzymatic metabolic disorder or malformation factor with secondary degenerative or inflammatory manifestations has been found.

Adresse de l'auteur: Dr J. Hauser, Division de médecine, Hôpital cantonal, CH-1200 Genève

La néphropathie héréditaire avec surdité est connue depuis la description d'Alport en 1927 [2]. Les caractéristiques cliniques de cette affection, frappant plusieurs générations d'une même famille, menant à l'insuffisance rénale terminale certains sujets âgés de 20 à 30 ans, sont bien établies. Par contre, certains aspects tels que l'étiologie, l'image histologique du rein et le mode de transmission restent mal définis. Cette étude rapporte l'observation d'une famille suisse présentant l'association de néphropathie, d'hypertension et d'altérations auditives et oculaires.

Méthode

Une partie des membres de cette famille a été examinée ambulatoirement à l'Hôpital de la Chaux-de-Fonds (Service de médecine): anamnèse, status clinique, pression artérielle clinostatique mesurée aux deux bras après 20 min de repos. Des examens d'urine (protéinurie, glycosurie, sédiment, parfois culture) ainsi que des dosages sanguins de glucose, azote uréique, créatinine, acide urique, protides et cholestérol ont été effectués. Une clearance de la créatinine sur 3 h, un audiogramme et un examen oculaire ont complété les investigations.

Un autre groupe a été visité à domicile; un prélèvement de sang, un échantillon d'urine (collection de 24 h et urines fraîches) ont permis de procéder aux mêmes analyses, la pression artérielle a été mesurée dans des conditions identiques. Une anamnèse et un status succincts et dirigés, un examen ORL (voix chuchotée, Rinne, Weber, Schwabach, otoscopie) et un examen oculaire ont été réalisés. Dans quelques cas, l'hydroxyprolinurie a été dosée.

Pour d'autres sujets enfin, les renseignements ont été communiqués par des médecins traitants et des hôpitaux[1].

[1] Nous adressons nos remerciements pour leur collaboration à ce travail au regretté Docteur P. Zwahlen, chef du Service d'ophtalmologie (examens oculaires), aux Docteurs G. Terrier, chef du Service d'ORL (audiogrammes), et R. Zender, chef du laboratoire de l'Hôpital de la Chaux-de-Fonds, aux Docteurs R. Lapp, B. Gruber, J. Berset et R. Rochat pour les documents mis à notre disposition, et enfin au Professeur U. C. Dubach, Policlinique médicale universitaire de Bâle, pour ses précieux conseils.

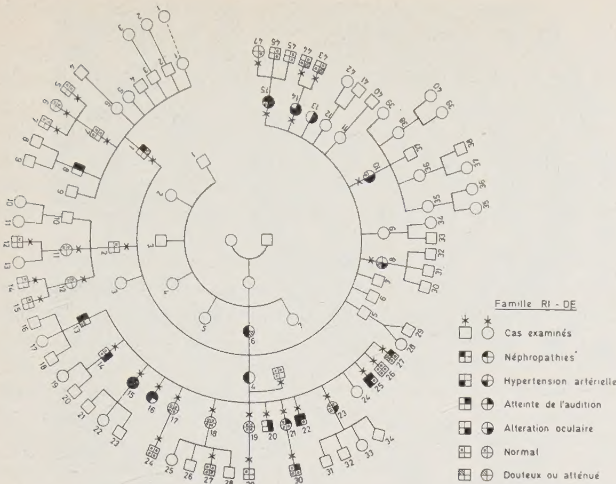


Fig. 1. Arbre généalogique.

Tableau 1. Composition de la famille

Génération	Nombre de sujets	Sujets étudiés
I	1	0
II	7	1
III	16	9
IV	47	23
V	40	10
Total	111	43

Etude familiale

Des 111 membres représentant 5 générations, 43 ont été examinés. Aucune consanguinité n'a été démontrée (Fig. 1, Tab. 1).

Cas No 1: D. S., ♂, né en 1943 (IV-25). – Ce jeune homme aurait présenté depuis l'âge de 13 ans une diminution bilatérale de l'audition. A 17 ans, la pression artérielle s'élève à 190/120 mm Hg, sans péjoration des fonctions rénales. Rapidement apparaîtront des céphalées, une aggravation de l'hypoacousie et plusieurs épistaxis.

A l'âge de 23 ans, il est hospitalisé en coma à la suite d'une hémorragie cérébrale avec hémiplégie droite. Les dosages sanguins donnent les résultats suivants: hématocrite 35%, protéines 55 g/l, azote uréique 840 mg/l, créatinine 60 mg/l, acide urique 200 mg/l. Les électrolytes sont dans la norme; la rénine plasmatique n'est pas élevée. Le sédiment urinaire contient de nombreux leucocytes, 5–10 érythrocytes/champ microscopique, mais aucun cylindre hématique. La protéinurie est de 5,6 g/24 h. Les cultures d'urines sont stériles. Le décès survient quelques jours plus tard, et des investigations complémentaires ne peuvent être réalisées. Une autopsie a été pratiquée.

Cas No 2: D. J., ♂, né en 1937 (IV-22). – A l'âge de 11 ans, des difficultés scolaires orientent vers une hypoacousie bilatérale. A 20 ans, la pression artérielle atteint 180/120 mm Hg, la protéinurie est minime, l'hématurie absente. Deux ans plus tard, la surdité est totale et symétrique, sans perception par voie osseuse. L'hypertension artérielle persiste (200/120 mm Hg), les contrôles urinaires répétés confirment l'absence d'hématurie. La clearance de la créatinine est estimée à 40 ml/min. L'examen oculaire révèle des milieux transparents et une rétinopathie hypertensive du stade II. L'urographie i.v. montre de petits reins, normalement situés, sans malformation des voies excrétrices. Une pyélonéphrite chronique avec atteinte prédominante des vaisseaux est évoquée.

A 25 ans, des céphalées, plusieurs épistaxis et hémoptysies, une insuffisance cardiaque gauche, puis une bronchopneumonie et un syndrome pyramidal droit motivent une hospitalisation dont le bilan est le suivant: hématocrite 45%, azote uréique 1900 mg/l, créatinine 185 mg/l, protéinurie minime, leucocyturie discrète, pas d'hématurie. Le décès survient rapidement. Une autopsie a été pratiquée.

Cas No 3: D. Ch., ♀, née en 1904 (III-4). – Mère des deux cas précédents et quatrième d'une fratrie de 15, elle a donné le jour à 15 enfants également, sans complication durant les grossesses et les accouchements.

A l'âge de 36 ans, la pression artérielle est de 180/120 mm Hg. Pas de protéinurie, mais quelques érythrocytes et leucocytes dans le sédiment urinaire. Cette hypertension est bien tolérée, et 20 ans plus tard un carcinome gastrique étendu motive une résection subtotale. L'azote uréique n'excède pas 300 mg/l, la protéinurie est très discrète (200 mg/24 h), les cultures d'urines sont stériles. Le décès survient à l'âge de 57 ans de métastases généralisées. L'autopsie n'a pas été faite.

Cas No 4: J. E., ♀, née en 1923 (III-15). – Lors de sa 3e grossesse, à l'âge de 27 ans, cette patiente présente une éclampsie avec protéinurie massive et urémie (azote uréique 1800 mg/l). Elle accouche au 8e mois d'un enfant mort-né.

Des céphalées, des troubles de la vision, des œdèmes malléolaires apparaissent 15 ans plus tard. La pression artérielle atteint 250/140 mm Hg et l'azote uréique 420 mg/l.

Des investigations plus complètes faites 5 ans après donnent les résultats suivants: hémoglobine 78%, protéines 68 g/l, azote uréique 990–1100 mg/l, créatinine 96–125 mg/l, acide urique 101 mg/l, calcium 80 mg/l, phosphore 98 mg/l, phosphatase alcaline 72 u.i./l, potassium 5,3 méq/l, HCO_3^- 17 méq/l. Diurèse 1,5 l/24 h. Protéinurie 1,75–4 g/24 h. Hydroxyprolinurie normale. Quelques érythrocytes et leucocytes dans le sédiment urinaire. Sur des zonographies, la taille des reins paraît diminuée, leur contour régulier. L'audition n'est pas altérée, mais l'examen oculaire révèle un fond d'œil d'hypertension au stade III et de nombreux petits foyers blancs au pôle postérieur.

Porteuse d'un goitre euthyroïdien, cette patiente a 2 garçons indemnes et une fille présentant une insuffisance thyroïdienne avec retard staturo-pondéral et mental.

Cas No 5: R. D., ♀, née en 1881 (II-6). – Seul membre de la deuxième génération à présenter une néphropathie avec hypertension, cette femme a donné naissance à 15 enfants sans complication et est décédée à 48 ans de cause inconnue. Une sœur (II-4) a souffert d'hypertension artérielle. Il en est de même d'un de ses fils dont 4 enfants sur 5 sont décédés avant l'âge scolaire de mucoviscidose. L'incidence d'hypertension dans cette branche est très élevée, mais ne paraît pas en relation avec une affection rénale.

Cas No 6: D. M.-Th., ♀, née en 1929 (IV-16). – Décédée à l'âge de 27 ans d'hémorragie cérébrale sur hypertension d'origine rénale, cette jeune fille présentait une surdité et un retard staturo-pondéral et mental.

Cas No 7: D. G., ♂, né en 1927 (IV-14) et *Cas No 8:* D. F., ♂, né en 1934 (IV-20). – Chez ces deux hommes, une cataracte sous-capsulaire antérieure et postérieure bilatérale (en «fleur de tournesol») est associée à un déficit de l'audition dans les fréquences élevées de l'audiogramme sans hypoacousie clinique, en l'absence de néphropathie et d'hypertension artérielle.

Résultats

Atteinte rénale

Douze des 43 personnes examinées présentent une néphropathie (4 hommes et 8 femmes sur 3 générations). Chez 5 autres, elle est douteuse (Tab. 2).

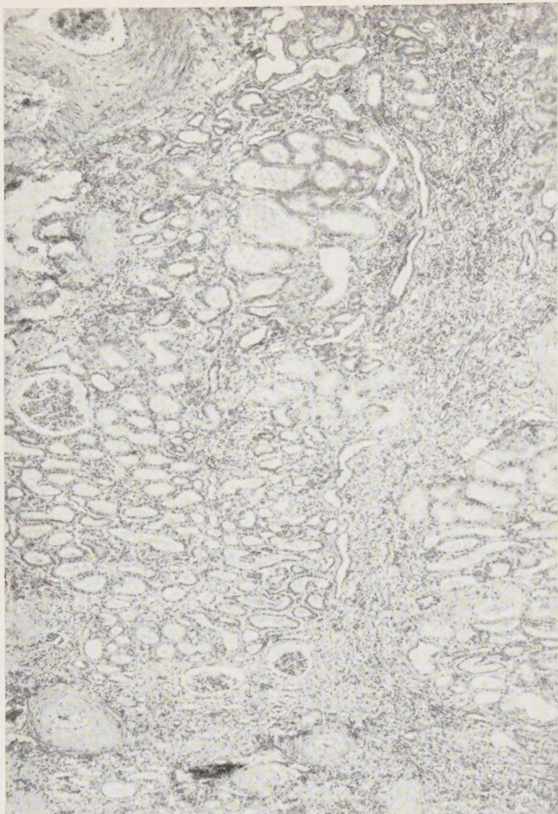


Fig. 2. Sclérohyalinisation des glomérules, atrophie tubulaire et infiltration interstitielle.

Tableau 2. Répartition de l'atteinte rénale

Génération	Atteints	Indemnes	Douteux	Total
II	1	–	–	1
III	5	2	2	9
IV	6	16	1	23
V	–	8	2	10
Total	12	26	5	43

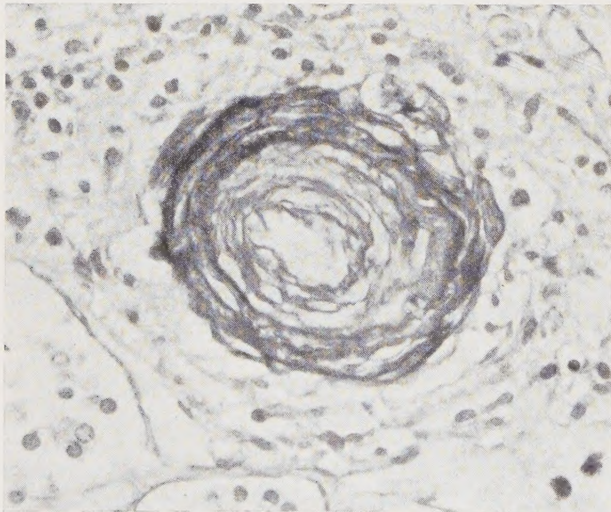


Fig. 3. Endofibrose des petites artères.

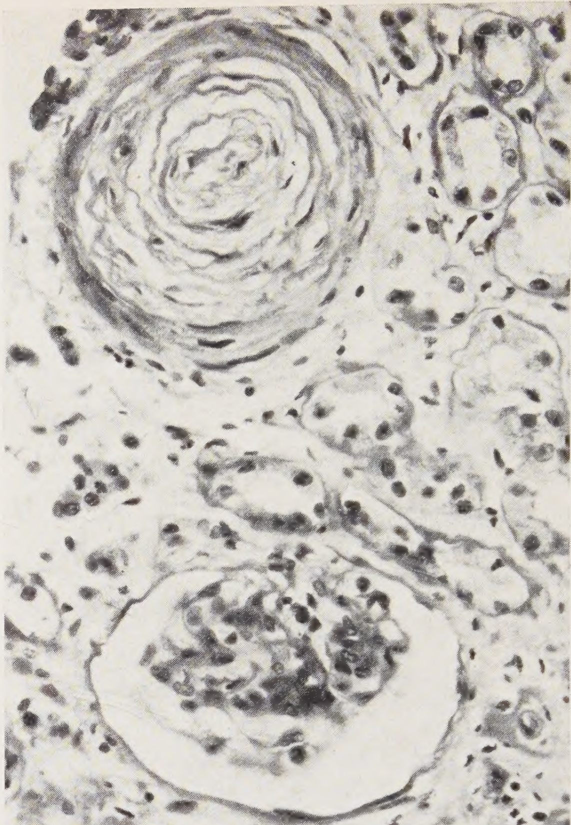


Fig. 4. Rétraction ischémique du floculus, artériosclérose.

Tableau 3
Résultats comparés des valeurs de la tension artérielle, d'urée-N et des analyses d'urine

Cas	TA (mm Hg)	Protéinurie (g/24 h)	Sédiment urinaire			Azotémie (urée-N) (mg/l)
			érythrocytes	leucocytes	cylindres	
III-4 ♀	180/120	0,2	(+)	(+)	–	250–300
III-10 ♀	160/110	0	–	++	–	180
III-14 ♀	170/110	0	–	(+)	+	145
III-15 ♀	210/120	1,75	(+)	+	–	400
IV-22 ♂	200/130	traces	–	+	+	370–470
1961	190/120	traces	–	(+)	+	285
IV-25 ♂						
1966	260/155	5,6	+	++	+	840

Une chute de la clearance glomérulaire, plus souvent une hypertension artérielle précoce, représentent la première manifestation. L'hématurie est absente dans tous les cas, la protéinurie discrète, l'infection urinaire exceptionnelle. Dans 4 cas (2 hommes et 2 femmes), les complications cérébrales de l'hypertension sont responsables du décès entre 22 et 27 ans. A l'opposé, chez 2 femmes (III-4, III-15), la néphropathie est compatible avec une survie prolongée. Les grossesses n'ont agi en tant que facteur aggravant que dans 1 cas (III-15) (Tab. 3).

[2] Nous remercions le Professeur D. Gardiol, Institut de pathologie de l'Université de Lausanne, qui a bien voulu mettre à notre disposition descriptions et photographies des coupes histologiques.

Pathologie[2]

Cas No 1 (IV-25). La structure de la corticale est remaniée par des plages cicatricielles. Les glomérules sont sclérohyalinisés, les tubules atrophiques et l'interstice infiltré de lympho-plasmocytes (Fig. 2). Les artères de moyen et petit calibre montrent une endofibrose sténosante, les artérioles une hyalinose. Les glomérules présentent un épaississement mésangial avec des images d'ischémie, parfois une légère prolifération des cellules épithéliales.

Cas No 2 (IV-22). Remaniement de la corticale identique. Dans les zones intactes, les tubes proximaux sont hypertrophiques. Infiltration interstitielle modérée, lymphocytaire. Les lésions importantes des artères et des artérioles prédominent également (Fig. 3). Les glomérules en dehors de ceux qui sont entièrement sclérohyalinisés sont normaux ou montrent une réaction ischémique du floculus (Fig. 4), avec parfois quelques plages de fibrose, quelques adhérences capsulaires et de rares proliférations épithéliales sans véritable croissant.

Dans l'ensemble, ces images histologiques en imposent pour une artériopathie et artériolopathie hypertensive, sans évidence de glomérulite.

Atteinte auditive

Sur 26 personnes examinées, dont 15 à l'aide d'audiogramme, 6 hommes et 4 femmes présentent une altération de l'audition (chute supérieure à 35 db) (Tab. 4 et 5). L'atteinte est bilatérale et symétrique, avec un maximum dans les fréquences élevées (4000–8000 cycles/sec). Elle n'est cliniquement évidente que dans les

Tableau 4. Répartition de l'atteinte auditive

Génération	Atteints	Indemnes	Non examinés	Total
II	–	–	1	1
III	1	6	2	9
IV	8	8	7	23
V	1	2	7	10
Total	10	16	17	43

Tableau 5. Degré d'atteinte de l'audition

	Oreille droite		Oreille gauche		Conduction osseuse		Latéralisation	Atteinte rénale
	dimin. (db)	fréq.	dimin. (db)	fréq.	dimin. (db)	fréq.		
III-14 ♀	att. modérée, fréq. rel. élevées		att. très modique, fréq. rel. élevées				G	–
IV-14 ♂	−10	2000	−10	1000	−35	1000		
	−10	3000	−15	3000	−30	3000		
			−35	4000			D	–
	−20	6000	−50	6000				
	−25	8000	−35	8000				
IV-15 ♀	−25	125	−35	125				
	−25	500	−20	500	−20	500		
	−20	1000	− 5	1000	−10	1000		
	−25	3000	−35	2000	−30	2000	D	+
	−40	4000	−35	4000	−30	4000		
		6000	−50	6000				
	−65	8000	−45	8000				
IV-16 ♀	surdité bilatérale totale				nulle			
IV-20 ♂	−15	500	− 5	500	−15	500		
	−10	1000	− 5	1000	− 5	1000		
	−35	3000	−50	3000				
	−65	4000	−55	4000	−65	4000	D	–
	−75	6000	−65	6000				
	−25	8000	−50	8000				
IV-21 ♀	−15	4000	−10	1000	−30	500		
	−30	6000	−35	6000	−10	1000	–	–
	−20	8000	−25	8000	−20	4000		
IV-22 ♂	surdité bilatérale totale				nulle			+
IV-25 ♂	surdité bilatérale aussi totale				presque nulle			+
IV-27 ♂	−10	1000	− 5	2000	−25	1000		
	−15	3000	−10	3000			–	–
	−45	4000	−45	4000	−50	4000		
	−55	8000	−25	6000	−25	6000		
V-30 ♂			−10	2000	−20	1000		
			−10	3000	−35	3000	(D)	–
	−25	4000	−40	4000	−25	4000		
	−30	6000	−25	8000				

cas de néphropathie grave (IV-16, IV-22, IV-25) évoluant parallèlement et se manifestant entre 11 ans (IV-16, IV-22) et 17 ans (IV-25) par des difficultés scolaires.

L'audiogramme a permis de déceler un déficit chez un garçon de 8 ans, non évolutif sur une période de 2 ans. Toute infection de l'oreille moyenne ou traumatisme ont été exclus. L'examen otoscopique n'a pas révélé de malformation.

L'examen anatomopathologique de l'oreille interne réalisé dans un cas (IV-25) n'a pas révélé de lésion particulière.

Altérations oculaires

Des anomalies pouvant entrer dans le cadre du syndrome d'Alport ont été notées chez 7 personnes (3 hommes et 4 femmes) (Tab. 6). Les modifications les plus caractéristiques (Tab. 7) sont les cataractes sous-capsulaires antérieures et postérieures associées à une atteinte de l'audition chez deux hommes (IV-14, IV-20). Chez deux femmes (III-15, IV-15), le fond d'œil révèle des dépôts rétiniens blanchâtres compatibles avec une dégénérescence pigmentaire albescente de la rétine. La valeur des autres types de cataracte est douteuse.

Tableau 6. Répartition des altérations oculaires

Génération	Atteints	Indemnes	Non examinés	Total
II	1	–	–	1
III	1	–	8	9
IV	5	8	10	23
V	–	3	7	10
Total	7	11	25	43

Tableau 7. Aspect des lésions oculaires

Sujet		Surdité	Néphropathie
IV-14 ♂	cataracte sous-capsulaire antérieure et postérieure	+	–
IV-20 ♂	cataracte sous-capsulaire antérieure et postérieure	+	–
III-15 ♀	fundus albipunctatus	–	+
IV-15 ♀	fundus albipunctatus, cataracte coronaire	+	+
II-6 ♀	cataracte indéterminée	?	+
IV-13 ♂	cataracte indéterminée	?	+
IV-23 ♀	cataracte banale	–	–

Tableau 8. Rapport des sexes

Génération	♂	♀	Total	M/F
I		1	1	
II	2	5	7	0,40
III	5	10	15	0,50
IV	26	21	47	1,23
V	22	17	39	1,29
Total	55	54	109	1,01

Tableau 9
Proportion des sujets atteints et indemnes selon le sexe

Génération	Hommes			Femmes		
	att.	indem.	total	att.	indem.	total
II	–	–	–	1	–	1
III	1	1	2	5	2	7
IV	7	5	12	4	7	11
V	1	8	9	–	1	1
Total ..	9	14	23	10	10	20

Génétique

La famille est composée de 55 hommes et 54 femmes (Tab. 8). Sur les 43 sujets examinés (23 hommes et 20 femmes), 19 sont atteints et 24 indemnes. La proportion entre hommes atteints, hommes indemnes, femmes atteintes et femmes indemnes est de 9–14–10–10, donc proche de 1–1–1–1 et indique une transmission dominante autosomique (Tab. 9).

Discussion

Les descriptions les plus anciennes de néphropathies familiales reviennent à SAMELSOHN (1874) [92] et DICKINSON (1875) [25]. GUTHRIE [44], en 1902, insiste sur l'importance de l'hématurie, FERGUSSON [31] sur la protéinurie, HURST [48], en 1923, sur la gravité chez l'homme de cette affection qui paraît transmise par les femmes, et ALPORT [2], en 1927, sur l'association à une surdité. Enfin, en 1956, SOHAR [100] décrit des altérations oculaires (cataractes, sphérophakies).

Atteinte rénale

Les symptômes fondamentaux sont la protéinurie et surtout l'hématurie qui fait totalement défaut dans notre étude. Deux familles semblables ont été décrites [10, 63]. Classiquement, l'hématurie est présente, d'importance variable, parfois intermittente, pouvant survenir dès les premières années de la vie [3, 26, 33, 90, 108, 112] ou même les premières semaines [40, 68]. Nous n'avons pas constaté d'infection urinaire, de syndrome néphrotique [1, 10, 30, 36, 38, 40, 53, 57, 69, 71, 74, 87, 96] ou de glycosurie rénale [72].

Par contre, une hypertension artérielle, toujours présente, a souvent incité à rechercher une néphropathie primitive. La plupart des auteurs admettent que l'élévation tensionnelle est absente ou modérée, sauf dans les stades terminaux de l'affection [50, 52]. L'atteinte rénale est difficile à établir, les caractéristiques habituelles faisant défaut, et tout sujet présentant une hypertension artérielle pourrait être suspect, même si les méthodes de dépistage ne permettent pas de l'affirmer.

Le décès de deux jeunes hommes (IV-22, IV-25) entre 20 et 30 ans démontre que l'affection est plus grave chez l'homme. Lorsqu'elle atteint la femme, elle est plus lente, compatible avec une survie prolongée, le décès étant souvent imputable à une autre cause (III-4). L'évolution rapidement fatale est rare mais deux jeunes femmes sont cependant décédées à 22 et 27 ans (III-13, IV-16).

Considérées comme facteur aggravant [22, 33, 49, 67, 90, 109] pouvant conduire à un syndrome néphrotique [36], les grossesses n'ont entraîné aucune complication (2 femmes: IV-6, III-4, ont chacune donné naissance à 15 enfants), sauf dans un cas (III-15) dont la troisième grossesse s'est soldée par une crise d'éclampsie.

Enfin, nous n'avons pas constaté de malformations urinaires (duplication unilatérale du bassinet et de l'uretère [10, 50, 104], obstruction du col vésical [10], sténose d'un uretère [46]) qui paraissent fortuites.

Anatomie pathologique

Les caractéristiques histologiques du rein dans la néphropathie héréditaire avec surdité sont encore l'objet de nombreuses discussions. Dans l'ensemble, les lésions glomérulaires focales (épaississement des membranes basales, prolifération cellulaire, adhérences capsulaires) s'associent à une fibrose interstitielle diffuse, parfois en foyer, avec accentuation périglomérulaire et infiltration lymphoplasmocytaire. Les tubules présentent un épaississement des membranes basales, des foyers de dégénérescence et d'atrophie. L'atteinte vasculaire est en général discrète. L'ensemble constitue une image de néphrite «mixte» [59].

Des cellules spumeuses («foam cells») ont été décrites à la jonction cortico-médullaire [1, 3, 9, 14, 17, 18, 22, 34, 38, 40, 46, 50, 57, 60, 69, 70, 79, 105, 109, 112]. Leur origine est probablement tubulaire [59, 93], éventuellement histiocytaire. Elles contiennent des graisses neutres, du cholestérol, des phospholipides, mais aucun polysaccharide, et sont sans relation évidente avec une hyperlipidémie. Décrites dans d'autres néphropathies (glomérulonéphrite chronique, pyélonéphrite chronique, néphroangiosclérose, tumeur rénale), elles ne présentent aucune spécificité.

Les rares anomalies de développement du rein décrites (dysgénésie glomérulaire de type fœtal [3, 9, 106], malformation du néphron distal [106]) sont probablement fortuites.

Sur les biopsies, la lésion la plus précoce paraît être l'altération des membranes basales des glomérules [102], caractérisée en microscopie électronique par un épaississement nodulaire homogène. L'absence de dépôt dense est en accord avec les études d'immunofluorescence qui n'ont pas démontré d'immunoglobuline spécifique [18, 55, 63, 101].

Dans les deux cas de notre étude, les lésions sont avant tout vasculaires, sans image évidente de glomérulite. Bien que de telles constatations, à un degré moins évident aient été faites [7, 38, 51], il n'en reste pas moins que cet aspect est très inhabituel et suggère une néphropathie secondaire à une hypertension grave.

Atteinte auditive

Symptôme facultatif selon certains auteurs [74, 79], car elle fait défaut dans plusieurs familles décrites [1, 7, 21, 38, 88, 91, 110], la surdité n'en demeure pas moins la plus importante manifestation extrarénale. Sa fréquence dépend de l'étendue de l'investigation audiométrique qui seule permet la détection d'un déficit modéré (8 audiogrammes pathologiques chez 12 sujets d'une même fratrie). L'atteinte de l'audition est bilatérale, aérienne et osseuse, avec un maximum dans les fréquences élevées (4000–8000 cycles/sec) [13, 17, 22, 32, 40, 67, 79, 84]. Plus rarement, elle englobe toutes les fréquences [15, 43, 50, 56, 63], permettant parfois un diagnostic clinique précoce [43, 50]. Contrairement aux néphropathies chroniques non héréditaires, dans lesquelles les lésions ont un siège soit cochléaire, soit rétrocochléaire [24], la localisation paraît purement cochléaire, et les troubles labyrinthiques absents [34, 50, 100, 111]. L'évolution clinique est progressive, parallèle à la néphropathie, stable si l'hypoacousie est isolée. Les examens anatomopathologiques de l'oreille interne rapportée dans la littérature sont rares, et les descriptions vont de l'intégrité complète [34, 112] (comme dans notre étude) à la destruction totale de l'organe de Corti [22]. La dégénérescence des cellules ciliées et de soutien de l'organe de Corti, des cellules des ganglions spiraux [5, 43] est considérée comme peu caractéristique et d'interprétation difficile en raison de l'autolyse. Ces lésions frappent cependant par leur analogie avec celles que produisent expérimentalement chez l'animal les drogues ototoxiques, d'où l'hypothèse étiologique d'un défaut de nature enzymatique ou biochimique.

Altérations oculaires

En 1956, deux cas de sphérophakie et deux cas de cataracte postérieure ont été rapportés par Sohar [100]. La grande variété des lésions décrites depuis permet difficilement d'estimer leur importance dans le cadre de la néphropathie héréditaire:

Atteintes oculaires décrites dans la littérature

Premier groupe: *Altérations du cristallin*

a) Forme:
- microsphérophakie [100]
- lenticône: antérieur [4, 11, 22, 34, 47, 66]; postérieur [11, 22]; antérieur et postérieur [52, 82]

b) Transparence:
- cataracte corticale postérieure [100]
- cataracte polaire antérieure [11, 43, 84]
- cataracte sous-capsulaire antérieure et postérieure [37, 64]
- cataracte nucléaire [54, 82]
- cataracte de type indéterminé [13, 40, 99]

c) Modifications frustes (admises selon Perrin [82]):
- cataracte coronaire
- cataracte poussiéreuse [88]
- cataracte embryonnaire axiale antérieure [82]
- opacités cristalliniennes [52, 72, 88]

Deuxième groupe: *Altérations du fond d'œil*

a) Fundus albipunctatus [14, 94]
b) Dégénérescence pigmentaire maculaire unilatérale [34]
c) Décollement de la rétine [72, 88, 110]

Troisième groupe: *Altérations diverses*

a) Kératocône congénital [71, 82]
b) Epaississement cornéen associé au lenticône antérieur [82]
c) Nystagmus congénital [15, 82, 84]
d) Myopie grave [13, 36, 72].

Les altérations du premier groupe (les modifications frustes exceptées) se rencontrent chez les sujets masculins présentant une néphropathie et une surdité [1, 13, 22, 34, 37, 43, 47, 66, 72, 100], les seules exceptions intéressant notre étude: absence d'atteinte rénale dans deux cas (IV-14, IV-20). On admet que la sphérophakie et le lenticône sont la conséquence d'un développement inadéquat de la zonule de Zinn (aplasie généralisée conservant au cristallin sa forme fœtale, ou localisée, créant une déformation conique). Ces altérations sont découvertes tardivement mais probablement présentes à la naissance. Comme toutes les atteintes génétiques du cristallin, dont elles ont les caractéristiques, elles ne paraissent pas évolutives; des aggravations parallèles à la néphropathie ont toutefois été décrites [11, 43].

Dans le second groupe, les altérations sont probablement fortuites, à l'exception peut-être du fundus albipunctatus. Cette dégénérescence pigmentaire albescente de la rétine sans manifestation clinique se rencontre chez les deux sexes, accompagnant une néphropathie avec ou sans surdité et indépendamment d'une rétinopathie hypertensive. La description de modifications cristalliniennes et rétiniennes dans une même famille paraît unique.

Génétique

Le mode de transmission du syndrome n'est pas clairement défini. La difficulté de classer les sujets indemnes, atteints et surtout hétérozygotes (manifestations morbides variables, diversité des critères d'estimation) rend toute étude génétique difficile. Le caractère domi-

nant paraît cependant bien établi. Certaines particularités décrites dans quelques familles (absentes dans notre étude) ont suscité diverses hypothèses.

La transmission occasionnelle de père à fils a suggéré une hérédité dominante partiellement ou relativement liée au sexe [78], avec crossing-over entre les chromosomes X et Y. Cependant, aucune base cytologique ne permet d'admettre une telle hypothèse [65].

Le rapport des sexes montrant un excès de sujets féminins pourrait s'expliquer par une importante mortalité in utero d'enfants mâles [41].

La transmission de l'affection par les mères atteintes à plus de 50% de leurs filles ferait intervenir une dysjonction préférentielle, le gêne pathologique passant plus volontiers dans l'ovocyte primaire que dans le corps polaire durant la méiose, et son autosome présentant d'autre part une ségrégation préférentielle avec le chromosome X dans la spermatogénèse [99].

L'intervention du génotype entier ou de gênes modificateurs a également été postulée [4, 33].

Le caractère sporadique de la maladie, atteinte de plusieurs générations après mutation initiale, puis disparition spontanée, paraît très probable [22, 112].

Dans notre étude, la néphropathie héréditaire est transmise selon un mode dominant autosomal avec pénétrance et expressivité variables.

Pathogénie

Parmi les nombreuses hypothèses, une atteinte malformative du rein et de l'oreille a été évoquée. Elle paraît appuyée par les microdissections de Van Buchem et Beetstra [106], qui ont montré un trouble du développement rénal: diminution du nombre des glomérules, qui conservent un aspect fœtal, et anomalies de la partie distale du néphron. Sur ces modifications anatomiques, créant un état de moindre résistance, surviendraient des phénomènes inflammatoires secondaires ou des réactions immunologiques. Mais ces constatations morphogénétiques éparses et les études d'immunofluorescence rénale négatives en font une hypothèse difficile à soutenir.

Il en est de même de troubles du métabolisme lipidique évoqués dans de rares observations d'hypercholestérolémie.

Une des théories les plus prônées fait intervenir un défaut génétiquement contrôlé d'un système enzymatique commun aux tissus rénal, auditif, voire oculaire. Cette modification métabolique conduirait à une accumulation d'un produit toxique avec pour résultat des altérations lentement progressives dans les systèmes d'organes atteints. L'analogie des lésions, en particulier auditives, avec celles de drogues oto-néphrotoxiques n'est pas dénuée d'intérêt. Toutefois, aucune substance accumulée n'a été démontrée.

Il reste cependant possible que la néphropathie héréditaire avec surdité soit induite par un défaut enzymatique héréditaire et prenne place parmi les «inborn errors of metabolism».

Symptômes divers

D'autres manifestations associées, absentes dans notre étude, ont été décrites mais leur valeur n'est pas établie: malformation des doigts [10, 100], luettes fendues, débilités, retards staturo-pondéraux [67]; troubles neurologiques (polyneuropathie progressive [64], maladie de Charcot-Marie-Tooth [45, 61]); élévation des lipides sanguins [37, 67], du cholestérol sérique [67, 106], des α_2-globulines [15, 94].

Dans quelques familles [71, 72, 73, 94, 107] une aminoacidurie a été démontrée, qualitativement variable: cystéine [71], alanine [72, 73, 94], acide glutamique [72, 73], histidine [72], glycine [73, 94], sérine et taurine [94], résultat probablement d'une anomalie tubulaire héréditaire ou acquise.

Une hyperprolinémie familiale accompagnée d'une triple aminoacidurie (proline, hydroxyproline, glycine) a été décrite par Minder et coll. [67]. L'accumulation de proline dans le sang paraît secondaire à une anomalie de la proline-oxydase; indépendamment de toute néphropathie la prolinurie apparaît si le taux maximum de réabsorption tubulaire est dépassé (Tm proline) [97]. Un mécanisme de compétition au niveau du tubule (site des échanges commun) serait responsable de l'élévation urinaire du taux d'hydroxyproline et de glycine. Une seule étude cependant décrit une néphropathie héréditaire avec surdité et altérations oculaires, alors que dans 5 autres les lésions rénales sont différentes (hypoplasie rénale [28, 75, 95], hématurie [28, 95], syndrome néphrotique [58], kystes rénaux multiples et lithiases [39]). On peut donc supposer qu'il s'agit de l'association exceptionnelle de deux affections distinctes.

Conclusions

Les différents symptômes révélés par cette étude familiale (affection héréditaire, surdité de perception, altérations oculaires, évolution fatale chez les hommes jeunes) entrent dans le cadre de la néphropathie décrite par Alport [2] puis Sohar [100]. Par contre l'histologie rénale ne montre pas d'image compatible avec les descriptions habituelles (altérations glomérulaires en foyer, fibrose interstitielle et parfois cellules spumeuses), mais évoque avant tout une atteinte des vaisseaux. Sur le plan clinique cette particularité se marque par l'absence d'hématurie. S'agit-il d'une autre affection héréditaire associant hypertension, surdité, altérations oculaires? Une forme d'expression particulière du syndrome d'Alport paraît plus probable, sachant que l'image histologique peut varier selon les familles bien qu'une telle prédominance de l'atteinte vasculaire n'ait apparemment jamais été décrite.

1. Albert M. S., Leeming J. M. et Wigger H. J.: Familial nephritis associated with the nephrotic syndrome in a family with severe involvement in females. Amer. J. Dis. Child. *117*, 153 (1969).
2. Alport A. C.: Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. Brit. med. J. *1927*/I, 504.

3. Antonovych T. T., Deasy P. F., Tina L. U., D'albora J. B., Hollerman C. E. et Calcagno P. L.: Hereditary nephritis: early clinical, functional and morphological studies. Pediat. Res. *3*, 545 (1969).
4. Arnott E. J., Crawfurd A. et Toghill P. J.: Anterior lenticonus and Alport's syndrome. Brit. J. Ophthal. *50*, 390 (1966).
5. Babai F. et Bettez P.: Lésions auditives du syndrome d'Alport (néphrite hématurique héréditaire). Ann. Anat. path. *13*, 289 (1968).
6. Beaudoing A., Gachon J., Gilbert Y., Dieterlen M. et Bertolo J.: Le syndrome d'Alport. Etude clinique et génétique. Ann. Pédiat. *17*, 271 (1970).
7. Ben-Ishay D., Biran S. et Ullmann T. D.: Familial nephritis. Israel J. med. Sci. *3*, 106 (1967).
8. Bérard F. et Morand R.: Le syndrome d'Alport et les malformations congénitales associées du rein et de l'oreille. Ann. Oto-laryng. (Paris) *84*, 555 (1967).
9. Bettez P. et Babai F.: Lésions rénales du syndrome d'Alport. Ann. Anat. path. *13*, 277 (1968).
10. Braun F. C. et Bayer J. F.: Familial nephrosis associated with deafness and congenital urinary tract anomalies in siblings. J. Pediat. *60*, 33 (1962).
11. Brownell R. D. et Wolter J. R.: Anterior lenticonus in familial hemorrhagic nephritis. (Demonstration of lens pathology). Arch. Ophthal. (Chic.) *71*, 481 (1964).
12. Burguet W., Lefebvre P., Booz G., Delwaide P. J. et van Cauwenberge H.: Le syndrome d'Alport ou néphropathie héréditaire avec surdité. J. Génét. hum. *15*, 7 (1966).
13. Cassady G., Brown K., Cohen M. et Demaria W.: Hereditary renal dysfunction and deafness. Pediatrics *35*, 967 (1965).
14. Castleman B. et Kibee B. U.: Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 43511. New Engl. J. Med. *257*, 1231 (1957).
15. Chappell J. A. et Kelsey W. M.: Hereditary nephritis. Amer. J. Dis. Child. *99*, 401 (1960).
16. Chavis R. M. et Groshong T.: Corneal arcus in Alport's syndrome. Amer. J. Ophthal. *75*, 793 (1973).
17. Chazan J. A., Zacks J., Cohen J. J. et Garella S.: Hereditary nephritis. Clinical spectrum and mode of inheritance in five new kindreds. Amer. J. Med. *50*, 764 (1971).
18. Chiricosta A., Jindal S. L., Metuzals J. et Koch B.: Hereditary nephropathy with hematuria (Alport's syndrome). Canad. med. Ass. J. *102*, 396 (1970).
19. Cohen M. M., Cassady G. et Hanna B. L.: A genetic study of hereditary renal dysfunction with associated nerve deafness. Amer. J. hum. Genet. *13*, 379 (1961).
20. Cohen-Solal J., Delepierre M., Delepierre F. et Herrault A.: A propos de deux familles atteintes de syndrome d'Alport. Ann. Pédiat. *17*, 734 (1970).
21. Combourieu M., Attal C. et Mozziconacci P.: Hématurie récidivante familiale bénigne. Ann. Pédiat. *17*, 227 (1970).
22. Crawfurd M. D'A et Toghill P. J.: Alport's syndrome of hereditary nephritis and deafness. Quart. J. Med. *37*, 563 (1968).
23. David H., Grossmann P., Marx I. et Natusch R.: Elektronenmikroskopische Befunde an der Niere beim Alport-Syndrom. Frankfurt. Z. Path. *76*, 12 (1966).
24. Demichelis G. et Sartoris A.: Aspetti audiologici delle ipoacusie negli individui nefropazienti. Contributo clinico. Minerva med. *54*, 3275 (1963).
25. Dickinson W. H.: Diseases of the kidney characterised by albuminuria. In Albut's "A system of Medicine", Vol. 4, p. 352. The Macmillan Co, New York 1875.
26. Dockhorn R. J.: Hereditary nephropathy without deafness. Amer. J. Dis. Child. *114*, 135 (1967).
27. Dubach U. C. et Gsell O.: Alport's syndrome. Lancet *1962*/I, 159.
28. Efron M. L., Bixby E. M., Palattao L. G. et Pryles C. V.: Hydroxyprolinemia associated with mental deficiency. New Engl. J. Med. *267*, 1193 (1962).
29. Fanconi G., Hanhart E., von Albertini A., Uehlinger E., Dolivo G. et Prader A.: Die familiäre juvenile Nephronophthise. Helv. paediat. Acta *6*, 1 (1951).
30. Felts J. H.: Hereditary nephritis with the nephrotic syndrome. Arch. intern. Med. *125*, 459 (1970).
31. Fergusson J. N.: A case of family albuminuria. Brit. med. J. *1910*/I, 689.
32. Fergusson A. C. et Rance C. P.: Hereditary nephropathy with nerve deafness (Alport's syndrome). Amer. J. Dis. Child. *124*, 84 (1972).
33. Fuhrmann W.: Das Syndrom der erheblichen Nephropathie mit Innenohrschwerhörigkeit (Alport Syndrom). Dtsch. med. Wschr. *88*, 525 (1963).
34. Fujita S. et Hayden R. C. jr.: Alport's syndrome. Temporal bone report. Arch. Otolaryng. *90*, 453 (1969).
35. Gekle D., Essler H. et Brunner H.: Familiäre Nephropathie und Schallempfindungsschwerhörigkeit (Alport-Syndrom). Arch. Kinderheilk. *178*, 290 (1969).
36. Gill G. N. et Hayslett J. P.: Hereditary nephritis and pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. *104*, 19 (1969).
37. Goldbloom R. B., Fraser F. C., Waugh D., Aronowitch M. et Wiglesworth F. W.: Hereditary renal disease associated with nerve deafness and ocular lesions. Pediatrics *20*, 241 (1957).
38. Goldman R. et Haberfelde G. C.: Hereditary nephritis. Report of a kindred. New Engl. J. Med. *261*, 734 (1959).
39. Goyer R. A., Reynolds J. jr., Burke J. et Burkholder P.: Hereditary renal disease with neurosensory hearing loss, prolinuria and ichthyosis. Amer. J. Med. Sci. *256*, 166 (1968).
40. Grace S. G., Suki W. N., Spjut H. J., Eknoyan G. et Martinez-Maldonado M.: Hereditary nephritis in the Negro. Report of a kindred. Arch. intern. Med. *125*, 451 (1970).
41. Graham J. B.: Hereditary chronic kidney disease: an alternative to partial sex-linkage in the Utah kindred. Amer. J. hum. Genet. *11*, 333 (1959).
42. Graham J. B.: Chronic hereditary nephritis: not shown to be partially sex-linked. Amer. J. hum. Genet. *12*, 382 (1960).
43. Gregg J. B. et Becker S. F.: Concomitant progressive deafness, chronic nephritis and ocular lens disease. Arch. Ophthal. (Chic.) *69*, 293 (1963).
44. Guthrie L. G.: "Idiopatic" or congenital hereditary and family hematuria. Lancet *1902*/I, 1243.
45. Hanson P. A., Farber R. E. et Armstrong R. A.: Distal muscle wasting, nephritis and deafness. Neurology (Minneap.) *20*, 426 (1970).
46. Herrmann C. jr., Aguilar M. J. et Sacks O. W.: Hereditary photomyoclonus associated with diabetes mellitus, deafness, nephropathy and cerebral dysfunction. Neurology (Minneap. *14*, 212 (1964).
47. Howe H. G. jr. et Smythe C. M.: Hereditary nephropathy associated with nerve deafness and ocular lesions. Clin. Res. *10*, 43 (1962).
48. Hurst A. F.: Hereditary familial congenital haemorragic nephritis. Guy's Hosp. Rep. *73*, 368 (1923).
49. Jain P.: A family with Alport's syndrome. Postgrad. med. J. *46*, 83 (1970).
50. Johnson W. J. et Hagan P. J.: Hereditary nephropathy and loss of hearing. Arch. Otolaryng. *82*, 166 (1965).
51. Joshi V. V.: Pathology of hereditary nephritis. J. clin. Path. *21*, 744 (1968).
52. Junod J. P.: La néphropathie héréditaire avec surdité et atteinte oculaire. Méd. et Hyg. (Genève) *21*, 350 (1963).
53. Just L., Schieche M. et Weigl E.: Das Syndrom familiärer erblicher Nephropathie mit Innenohrschwerhörigkeit (Alport-Syndrom). Med. Welt. *40*, 2340 (1967).
54. Kaufmann D. B., MacIntosh R. M., Smith F. G. jr. et Vernier R. L.: Diffuse familial nephropathy: a clinicopathological study. J. Pediat. *77*, 37 (1970).
55. Kinoshita Y., Osawa G., Morita T., Kobayashi N., Wada J., Ebe R., Watanabe M., Murohashi K. et Murayama M.: Hereditary chronic nephritis (Alport) complicated by nephrotic syndrome. Light, fluorescent and electronmicroscopic

studies of renal biopsy specimens. Acta med. biol. (Niigata) *17*, 101 (1969).
56. Klotz R. E.: Congenital hereditary kidney disease and hearing loss. A case history. Arch. Otolaryng. *69*, 560 (1959).
57. Knepshield J. H., Roberts P. L., Davis C. J. et Moser R. H.: Hereditary chronic nephritis complicated by nephrotic syndrome. Arch. intern. Med. *122*, 156 (1968).
58. Kopelman H., Asatoor A. M. et Milne M. D.: Hyperprolinaemia and hereditary nephritis. Lancet *1964*/II, 1075.
59. Krickstein H. I., Gloor F. J. et Balogh K.: Renal pathology in hereditary nephritis with nerve deafness. Arch. Path. *82*, 506 (1966).
60. Lachhein L., Kemnitz P., Buttner H., Thal W. et Witkowski R.: Erbliche Nephritis mit Innenohrschwerhörigkeit (Alport-Syndrom). Dtsch. med. Wschr. *93*, 1891 (1968).
61. Lemieux G. et Neemeh J. A.: Charcot-Marie Tooth disease and nephritis. Canad. med. Ass. J. *97*, 1193 (1967).
62. Marie J., Royer P., Habib R., Mathieu H. et Reveillaud R. J.: La néphropathie hématurique héréditaire avec surdité. Ann. Pédiat. (Paris) *7*, 552 (1960).
63. Marie J., Desbois J. C., Bercour L., Mazeas R., Bureau L., Berry J. P. et Watchi J. M.: Néphropathie familiale hyperazotémique avec surdité nerveuse. Ann. Pédiat. *16*, 401 (1969).
64. Marin O. S. M. et Tyler H. R.: Hereditary interstitial nephritis associated with polyneuropathy. Neurology (Minneap.) *11*, 999 (1961).
65. Matthey R.: Les bases cytologiques de l'hérédité «relativement» liées au sexe chez les mammifères. Experientia (Basel) *13*, 341 (1957).
66. Mettier S. R. jr.: Ocular defects associated with familial renal disease and deafness. Case reports and review of literature. Arch. Ophthal. (Chic.) *65*, 386 (1961).
67. Minder F. C., Dubach U. C. et Antener I.: Hereditäre Nephropathie und Schwerhörigkeit (mit Aminosäuren- und Fettstoffwechselstörungen in einer Familie aus der Schweiz). Z. klin. Med. *158*, 601 (1965).
68. Morin M., Graveleau J., Schimmel H., Gremy F. et Testard R.: Néphropathie hématurique familiale. Sem. Hôp. Paris *34*, 907 (1958).
69. Moseley J. H. et Polack A.: Familial chronic nephritis. Proc. roy. Soc. Med. *60*, 246 (1967).
70. Mulrow P. J., Aron A. M., Gathman G. E., Yesner R. et Lubs H. A.: Hereditary nephritis. Report of a kindred. Amer. J. Med. *35*, 737 (1963).
71. Nieth H.: Beitrag zum Syndrom der hereditären Hämaturie, Nephropathie und Schwerhörigkeit. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. *65*, 664 (1959).
72. Ohlsson L.: Congenital renal disease, deafness and myopia in one family. Acta med. scand. *174*, 77 (1963).
73. Onisawa J., Sato H., Suzuki Y. et Takatsu T.: Aminoaciduria in Alport's syndrome. Paediat. Univ. Tokyo *11*, 9 (1965).
74. Opitz J. et Tyler F.: Hereditary hematuria. Hereditary developmental and immunologic aspects of kidney disease. Metcoff J. (éd.). The National kidney disease foundation, Northwestern University Press, Chicago 1962.
75. Ortuño Mirete J., Guardiola Vicente J. M. et Botella García J.: Hyperprolinemia familiar con nefropatía. Rev. clín. esp. *118*, 141 (1970).
76. Pashayan H., Fraser F. C. et Goldbloom R. B.: A family showing hereditary nephropathy. Amer. J. hum. Genet. *23*, 555 (1971).
77. Patton R. B.: Chronic hereditary nephritis with nerve deafness. A Nebraska kindred. Ann. Otol. (St. Louis) *79*, 194 (1970).
78. Perkoff G. T., Stephens F. E., Dolowitz D. A. et Tyler F. H.: A clinical study of hereditary interstitial pyelonephritis. Arch. intern. Med. *88*, 191 (1951).
79. Perkoff G. T., Nugent C. A. jr., Dolowitz D. A., Stephens F. E., Carnes W. H. et Tyler F. H.: A follow-up study of hereditary chronic nephritis. Arch. intern. Med. *102*, 733 (1958).
80. Perkoff G. T., Stephens F. E. et Tyler F. H.: Chronic hereditary nephritis and Y-chromosome linkage: reply to Graham. Amer. J. hum. Genet. *12*, 381 (1960).
81. Perkoff G. T.: Hereditary renal disease. New Engl. J. Med. *277*, 79 (1967).
82. Perrin D.: Le syndrome d'Alport (néphropathies héréditaires avec surdité et atteinte oculaire). Ann. Oculist. (Paris) *197*, 329 (1964).
83. Preuss M. et Fraser F. C.: Genetics of hereditary nephropathy with deafness (Alport's disease). Clin. Genet. *2*, 331 (1971).
84. Purriel P., Drets M., Pascale E., Sanchez Cestau R., Borras A., Ferreira W. A., De Lucca A. et Fernandez L.: Familial hereditary nephropathy (Alport's syndrome). Amer. J. Med. *49*, 753 (1970).
85. Reubi F.: Néphrite hématurique familiale. Schweiz. med. Wschr. *91*, 716 (1961).
86. Reyersbach G. C. et Butler A. M.: Congenital hereditary hematuria. New Engl. J. Med. *251*, 377 (1954).
87. Robin E. D., Gardner F. H. et Levine S. A.: Hereditary factors in chronic Bright's disease. A study of two affected kindreds. Trans. Ass. Amer. Phycns *70*, 140 (1957).
88. Rome L., Cuppage F. E. et Vertes V.: Familial hematuric nephritis. Pediatrics *38*, 808 (1966).
89. Rosen S., Pirani C. L. et Muehrcke R. C.: Renal interstitial foam cells: a light and electron microscopic study. Amer. J. clin. Path. *45*, 32 (1966).
90. Rosenkranz A.: Hereditäre Nephritis (Alport's Syndrom). Ann. paediat. (Basel) *201*, 365 (1963).
91. Russel E. P. et Smith N. J.: Hereditary hematuria. Amer. J. Dis. Child. *98*, 353 (1959).
92. Samelsohn F.: Über hereditäre Nephritis und über den Hereditätsbegriff im Allgemeinen. Virchows Arch. path. Anat. *59*, 257 (1874).
93. Sanerkin N. G.: On the nature of "interstitial foam cells" in chronic glomerulonephritis. J. Path. Bact. *86*, 135 (1963).
94. Sarre H., Rother K., Schmitt Ch., Unger H. H., Beickert P. et Baitsch H.: Neue Befunde zur hereditären chronischen Nephritis (Alport-Syndrom). Arch. klin. Med. *212*, 1 (1966).
95. Schafer I. A., Scriver C. R. et Efron M. L.: Familial hyperprolinemia, cerebral dysfunction and renal anomalies occurring in a family with hereditary nephropathy and deafness. New Engl. J. Med. *267*, 51 (1962).
96. Schneegans E., Rohmer A., Levy-Silagy J., El Mejjati A., Sengel A., Stoebner P. et Laforgue D.: Contribution à l'étude du syndrome d'Alport. A propos d'un cas. Ann. pédiat. *18*, 757 (1971).
97. Scriver C. R., Efron M. L. et Schafer I. A.: Renal tubular transport of proline, hydroxyproline and glycine in health and in familial hyperprolinemia. J. clin. Invest. *43*, 374 (1964).
98. Scriver C. R.: Use of human genetic variation to study membrane transport of amino acids in kidney. Amer. J. Dis. Child. *117*, 4 (1969).
99. Shaw R. F. et Glover R. A.: Abnormal segregation in hereditary renal disease with deafness. Amer. J. hum. Genet. *13*, 89 (1961).
100. Sohar E.: Renal disease, inner ear deafness and ocular changes. A new heredo-familial syndrome. Arch. intern. Med. *97*, 627 (1956).
101. Spear G. S., Whitworth J. M. et Konigsmark B. W.: Hereditary nephritis with nerve deafness. Immunofluorescent studies on the kidney with a consideration of discordant immunoglobulin-complement immunofluorescent reactions. Amer. J. Med. *49*, 52 (1970).
102. Spear G. S. et Slusser R. J.: Alport's syndrome. Emphasizing electron microscopic studies on the glomerulus. Amer. J. Path. *69*, 213 (1972).
103. Stephens F. E., Perkoff G. T., Dolowitz D. A. et Tyler F. H.:

Partially sex-linked dominant inheritance of interstitial pyelonephritis. Amer. J. hum. Genet. *3*, 303 (1951).
104. Sturtz G. S. et Burke E. C.: Syndrome of hereditary hematuria, nephropathy and deafness. Proc. Mayo Clin. *33*, 289 (1958).
105. Thibault J. et Gagne F.: Le diagnostic anatomique de la néphrite héréditaire. Valeur et limites des méthodes histopathologiques conventionnelles. Laval méd. *38*, 481 (1967).
106. Van Buchem F. S. P. et Beetstra A.: Hereditary renal disease associated with deafness. Alport's syndrome. Acta med. scand. *179*, 319 (1966).
107. Wallace I. R. et Jones I. H.: Familial glomerulonephritis and aminoaciduria. Lancet *1960*/I, 941.
108. Westley C. R.: Familial nephritis and associated deafness in a southwestern Apache Indian family. Sth. med. J. (Bgham, Ala.) *63*, 1415 (1970).
109. Whalen R. E., Huang S., Peschel E. et MacIntosh H. D.: Hereditary nephropathy, deafness and renal foam cells. Amer. J. Med. *31*, 171 (1961).
110. Williamson D. A. J.: Alport's syndrome of hereditary nephritis with deafness. Lancet *1961*/II, 1321.
111. Winter L. E., Cram B. M. et Banovetz J. D.: Hearing loss in hereditary renal disease. Arch. Otholaryng. *88*, 238 (1968).
112. Wood T. J. et Knight L. W.: A family with Alport's syndrome of hereditary nephritis and deafness. Aust. Ann. Med. *15*, 227 (1966).